

10/522.690  
Repl. to Written Opinion  
DT12 Rec'd PCT/PTO 28 JAN 2005

von Kreisler Selting Werner

Patents Trademarks Designs

von Kreisler Selting Werner P.O.BOX 10 22 41 D-50462 Köln

Europäisches Patentamt  
Erhardtstr. 27

80331 München

Patentanwälte Patent Attorneys

Dipl.-Chem. Alek von Kreisler  
Dipl.-Ing. Günther Selting  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Karsten Werner  
Dipl.-Chem. Dr. Johann F. Fues  
Dipl.-Ing. Georg Dallmeyer  
Dipl.-Ing. Jochen Hillerlingmann  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Peter Jönsson  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Wilhelm Meyers  
Dipl.-Chem. Dr. Thomas Weber  
Dipl.-Chem. Dr. Jörg Helbing  
Dipl.-Ing. Alexander von Kirschbaum  
Dipl.-Chem. Dr. Christoph Schreiber

Internationale Patentanmeldung PCT/EP03/08369  
Dr. Kurt Hoffmann

28. September 2004

Unser Zeichen:  
031335WO Me-GS/do

hwmeyers@dompatent.de  
Telefondurchwahl - 214

Zur Beantwortung des schriftlichen Bescheids vom 6. August 2004 wird ein geänderter Satz Patentansprüche in Reinschrift eingereicht, der 21 Ansprüche umfasst. Damit die mit der Prüfung beauftragte Behörde die Änderungen einfacher nachvollziehen kann, wird außerdem der gleiche Satz Patentansprüche eingereicht, wobei die Änderungen handschriftlich gegenüber den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen vermerkt sind.

Zu den Einwänden im schriftlichen Bescheid wird wie folgt Stellung genommen:

#### IV, 1.:

Der ursprünglich eingereichte Anspruch 17 wurde gestrichen. Der neue Anspruch 19, der ein Dreiphasensystem betrifft, wurde auf Anspruch 1 rückbezogen. Der Gegenstand der Ansprüche 19 und 1 betrifft jetzt eine einheitliche Erfindung, da sämtliche Dreiphasensysteme ausgeschlossen sind, die nicht geeignet sind, in einem Verfahren nach Anspruch 1

Deichmannhaus am Dom  
Bahnhofsvorplatz 1  
D-50667 Köln

Telefon +49 (221) 9 16 52-0  
Telefax +49 (221) 13 42 97

mail@dompatent.de  
www.dompatent.de

Verwendung zu finden. Das Dreiphasensystem nach Anspruch 19 muss vielmehr so ausgewählt sein, dass die Zugabe einer wässrigen Lösung eines Makromoleküls als vierte Phase möglich ist, dass sich die vierte Phase nicht unmittelbar mit der unteren Phase vermischt, und im übrigen nicht vermischt, bis die Kristallisation in der vierten Phase oder an der Phasengrenze zur vierten Phase einsetzt. Die mittlere Phase muss außerdem so ausgewählt sein, dass eine Diffusion von Wasser von der vierten Phase in die untere Phase stattfindet.

#### IV, 2.:

Der Gegenstand des neuen Anspruchs 13, der eine Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen betrifft, ist neu gegenüber dem Gegenstand der D1, da der erfindungsgemäße Probenträger einen durchgängigen Rand aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße. Eine derartige Ausführung ist in der D1 nicht offenbart. Ein Probenträger nach D1 ist allenfalls so ausgestaltet, dass die inneren Wände der Probengefäße zumindest teilweise auf gleicher Höhe angeordnet sind wie der äußere Rand des Probenträgers (siehe Figuren der D1).

Durch den erhöhten äußeren Rand ist es möglich, die mittlere und/oder die obere Phase des Dreiphasensystems durchgängig über die einzelnen Probengefäße zu applizieren, was den Arbeitsaufwand wesentlich erleichtert. Die Vorrichtung nach Anspruch 13 ist wegen dem erhöhten äußeren Rand und der besonderen Eignung in dem erfindungsgemäßen Verfahren erfinderisch.

#### V, 1.1:

Anspruch 1 wurde geändert, indem die Merkmale der ursprünglich eingereichten Ansprüche 2, 8, 9 und 11 in den neuen Anspruch 1 aufgenommen wurden. Durch die zusätzlichen Merkmale sind die untere, mittlere und vierte Phase klar definiert. Das Verfahren nach Anspruch 1 und das Dreiphasensystem werden somit deutlich von anderen Verfahren und Systemen unterschieden, die nicht oder nur schlechter zur Kristallisation von Makromolekülen geeignet sind.

Nach diesseitiger Auffassung ist das Dreiphasensystem umfassend und ausreichend charakterisiert. Angesichts der umfangreichen Ausführungen in der Patentanmeldung bezüglich der Auswahl der Phasen, insbesondere der mittleren Phase (Seite 11, Zeilen 1 bis 29; Seite 23, Zeile 4 bis Seite 24, Zeile 2; Ausführungsbeispiele, insbesondere Beispiele 1 bis 3), wäre es unangemessen, dem Anmelder eine weitere Beschränkung bezüglich der Zusammensetzung des Systems aufzuerlegen. Es wird höflichst gebeten, zu berücksichtigen, dass es sich bei dem beschriebenen Dreiphasensystem nicht nur um eine Weiterentwicklung eines bekannten Standes der Technik handelt, sondern um eine völlig neues System, so dass die Erteilung von vergleichsweise breiten Ansprüchen gerechtfertigt ist.

V, 1.2:

Der neue Anspruch 2 und der korrespondierende Anspruch 20 wurden geändert, so dass sie nicht mehr im Widerspruch zu Anspruch 1 stehen. Die Änderung ist in der Beschreibung gestützt auf Seite 9, Zeilen 17 bis 19.

V, 1.3:

Der Begriff "Ausgrenzung" wurde gestrichen.

V, 1.4:

Der neue Anspruch 16, der dem Anspruch 21 wie eingereicht entspricht, wurde in einen abhängigen Anspruch umgewandelt.

V, 1.5:

In Anspruch 13 wurde präzisiert, welche seitlichen Wände in der vorletzten Zeile gemeint sind. Die Ergänzung steht im Einklang mit den Figuren 10 und 12 (Kennziffern 3 und 13).

V, 1.6:

Im neuen Anspruch 21 wurde das Merkmal "zur Kristallisation von Makromolekülen" entfernt. Die Bedeutung von "automatisierter Kristallisation" und "automatisiertem screening" sind zum Einen dem Fachmann bekannt, zum Anderen in der Beschreibung erläutert auf Seite 15, 2. Absatz. Der neue Anspruch 21 ist daher ausreichend klar.

V, 1.7:

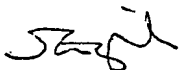
Der ursprünglich eingereichte Anspruch 27 wurde gestrichen.

V, 2.:

Die ursprünglich eingereichten Ansprüche 17 und 27 wurden gestrichen.

Sämtliche Einwände aus dem schriftlichen Bescheid vom 6. August 2004 wurden berücksichtigt. Es wird höflichst gebeten, die Patentierbarkeit des Gegenstandes der Anmeldung wie durch die geänderten Ansprüche 1 bis 21 definiert, und insbesondere die Einheitlichkeit, Neuheit und erfinderische Tätigkeit anzuerkennen.

Der Patentanwalt



(Dr. Steglich)

Anlagen: /2

### **Patentansprüche**

1. Verfahren zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Dreiphasensystem unter Verwendung eines Gefäßes, enthaltend eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase, wobei
  - eine wässrige Lösung der Makromoleküle in die mittlere Phase gegeben wird und eine vierte Phase bildet und inkubiert wird,
  - die wässrige Lösung der Makromoleküle eine vierte Phase bildet, die sich nicht unmittelbar mit der unteren Phase vermischt,
  - sich die vierte Phase solange nicht vollständig mit der unteren Phase vermischt, bis die Kristallisation in der vierten Phase oder an einer Phasengrenze zur vierten Phase einsetzt,
  - durch die obere Phase über die Dauer des Kristallisationsvorgangs im wesentlichen keine Diffusion von Wasser aus dem Gefäß stattfindet,
  - und die mittlere Phase so ausgewählt ist, dass eine Diffusion von Wasser von der vierten Phase in die untere Phase stattfindet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige untere Phase durch eine hygroskopische Festphase ersetzt ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die untere Phase eine hygroskopische Flüssigphase ist.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase nach Einbringen in das Gefäß zur Phasengrenze zwischen der unteren und mittleren Phase oder zur Phasengrenze zwischen der mittleren und oberen Phase wandert.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gefäß so ausgestaltet ist, dass die vierte Phase nicht in Kontakt mit der unteren Phase kommt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase in einer Ausbuchtung lokalisiert ist.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die obere Phase Paraffinöl enthält.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Phase Hydroxy-terminiertes Polydimethylsiloxan und/oder Phenylmethyl-Siliconöl enthält.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die untere wässrige Phase Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung des Makromoleküls Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Makromoleküle Proteine, DNA, RNA, Komplexe von Makromolekülen, Proteinkomplexe, Protein/Ligandenkomplexe, DNA/Ligandenkomplexe, Protein/RNA-Komplexe, Protein/DNA-Komplexe, Viren oder Virenfragmente sind.
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Kristallisation durch optische Messverfahren, insbesondere mikroskopische Aufnahmen, Streulichtverfahren oder spektroskopische Methoden analysiert und/oder kontinuierlich verfolgt wird.
13. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6, 16) zu einem Probenträger angeordnet sind, wobei der Probenträger einen durchgängigen Rand (2) aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße und bei der in jedem Probengefäß (6, 16) mindestens ein Teilbereich (5, 15) vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3, 13) abgetrennt ist, wobei die seitlichen Wände in den Probengefäßen (3, 13)

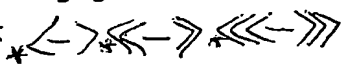
nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4, 14).

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, wobei der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 und/oder 14, wobei der Boden des Probenträgers optisch homogen ist.
16. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und dass der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
17. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6) zu einem Probenträger angeordnet sind, bei der in jedem Probengefäß (6) mindestens zwei Teilbereiche (5) vorhanden sind, die vom übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3) abgetrennt sind, wobei die seitlichen Wände (3) nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4), wobei die seitliche Wand oder Wände mindestens eines Teilbereiches eine verschiedene Höhe aufweist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und dass der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
19. Dreiphasensystem zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Verfahren nach Anspruch 1, bei dem in einem Gefäß drei flüssige Phasen übereinander vorliegen, wobei diese eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase sind.
20. Dreiphasensystem nach Anspruch 19, wobei die untere Phase durch eine hygroskopische Phase fester und/oder flüssiger Natur ersetzt ist.
21. Verwendung eines Verfahrens nach Anspruch 1 bis 12, der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 18 und/oder eines Dreiphasensystems

nach Anspruch 19 bis 20 zur automatisierten Kristallisation oder zum automatisierten Screening.



### Patentansprüche

1. Verfahren zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Dreiphasensystem unter Verwendung eines Gefäßes, enthaltend eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase, wobei eine wässrige Lösung der Makromoleküle in die mittlere Phase gegeben wird und eine vierte Phase bildet und inkubiert wird, wobei 
2. ~~Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung der Makromoleküle eine vierte Phase bildet, die sich nicht unmittelbar mit der unteren Phase vermischt,~~
3. Verfahren nach Anspruch 1 ~~und/oder 2~~, dadurch gekennzeichnet, dass die ~~untere Phase~~ <sup>wässrige Phase</sup> ~~eine hygroscopische Festphase ist.~~ <sup>durch ersetzt</sup>
4. Verfahren nach Anspruch 1 ~~und/oder 2~~, dadurch gekennzeichnet, dass die untere Phase eine hygroscopische Flüssigphase ist.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~2 bis 4~~ <sup>1 bis 3</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase nach Einbringen in das Gefäß zur Phasengrenze zwischen der unteren und mittleren Phase oder zur Phasengrenze zwischen der mittleren und oberen Phase wandert.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~2, 3, 4 oder 5~~ <sup>1 bis 4</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass das Gefäß so ausgestaltet ist, dass die vierte Phase nicht in Kontakt mit der unteren Phase kommt.
7. Verfahren nach Anspruch ~~6~~ <sup>5</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase in einer Ausbuchtung ~~und/oder Ausgrenzung~~ lokalisiert ist.
8. ~~Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sich die vierte Phase solange nicht vollständig mit der unteren Phase vermischt, bis die Kristallisation in der vierten Phase oder an einer Phasengrenze zur vierten Phase einsetzt,~~

- ~~9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass durch die obere Phase über die Dauer des Kristallisationsvorgangs im wesentlichen keine Diffusion von Wasser aus dem Gefäß stattfindet,~~ >>
- 5 <sup>7</sup> 10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>6</sup> 9, dadurch gekennzeichnet, dass die obere Phase Paraffinöl enthält.
- << ~~11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 10, dadurch und gekennzeichnet, dass die mittlere Phase so ausgewählt ist, dass eine Diffusion von Wasser von der vierten Phase in die untere Phase stattfindet.~~ >>>
- 10 <sup>8</sup> ~~12.~~ Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>7</sup> 11, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Phase Hydroxy-terminiertes Polydimethylsiloxan und/oder Phenylmethyl-Siliconöl enthält.
- <sup>9</sup> ~~13.~~ Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>8</sup> 12, dadurch gekennzeichnet, dass die untere wässrige Phase Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
- 15 <sup>10</sup> ~~14.~~ Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>9</sup> 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung des Makromoleküls Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
- 20 <sup>11</sup> ~~15.~~ Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>10</sup> 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Makromoleküle Proteine, DNA, RNA, Komplexe von Makromolekülen, Proteinkomplexe, Protein/Ligandenkomplexe, DNA/Ligandenkomplexe, Protein/RNA-Komplexe, Protein/DNA-Komplexe, Viren oder Virenfragmente sind.
- 25 <sup>12</sup> ~~16.~~ Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis <sup>13</sup> 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kristallisation durch optische Messverfahren, insbesondere mikroskopische Aufnahmen, Streulichtverfahren oder spektroskopische Methoden analysiert und/oder kontinuierlich verfolgt wird.

- ~~17. Kristalle von Makromolekülen, die durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16 erhalten werden.~~
- <sup>13</sup> 18. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6, 16) zu einem Probenträger angeordnet sind, wobei der Probenträger einen durchgängigen Rand (2) aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße und bei der in jedem Probengefäß (6, 16) mindestens ein Teilbereich (5, 15) vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3, 13) abgetrennt ist, wobei die seitlichen Wände <sup>in den Probengefäßen</sup> (3, 13) nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4, 14).
- <sup>14</sup> 19. Vorrichtung nach Anspruch <sup>13</sup> 18, wobei der Boden (1) der Teilbereich (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
- <sup>15</sup> 20. Vorrichtung nach Anspruch <sup>13</sup> 18 und/oder <sup>14</sup> 19, wobei der Boden des Probenträgers optisch homogen ist.
- <sup>16</sup> 21. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, <sup>nach einem der Ansprüche 13 bis 16</sup> bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6) zu einem Probenträger angeordnet sind, bei der in jedem Probengefäß (6) mindestens ein Teilbereich (5) vorhanden ist, der vom übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3) abgetrennt ist, wobei die seitlichen Wände (3) nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4), dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und das<sup>s</sup> der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6), wobei der Probenträger einen durchgängigen Rand (2) aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße.
- <sup>17</sup> 22. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6) zu einem Probenträger angeordnet sind, bei der in jedem Probengefäß (6) mindestens zwei Teilbereiche (5) vorhanden sind, die vom übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3) abgetrennt sind, wobei die seitlichen Wände (3) nach oben hin niedriger sind als die

seitlichen Wände des Probengefäßes (4), wobei die seitliche Wand oder Wände mindestens eines Teilbereiches eine verschiedene Höhe aufweist.

- 18  
23. Vorrichtung nach Anspruch <sup>17</sup>22, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und das der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).

- 19  
24. Dreiphasensystem zur Kristallisation von Makromolekülen <sup>in einem Verfahren nach Anspruch 1</sup> bei dem in einem Gefäß drei flüssige Phasen übereinander vorliegen, wobei diese eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase sind.

- 20  
25. Dreiphasensystem nach Anspruch <sup>19</sup>24, wobei die untere Phase <sup>durch</sup> eine hygroscopische Phase fester und/oder flüssiger Natur <sup>ersetzt</sup> ist.

- 21  
26. Verwendung eines Verfahrens nach Anspruch 1 bis <sup>12</sup>16, der Vorrichtung nach einem der Ansprüche <sup>13</sup>18 bis <sup>18</sup>23 und/oder eines Dreiphasensystems nach Anspruch <sup>19</sup>24 bis <sup>20</sup>25 ~~zur Kristallisation von Makromolekülen~~ zur automatisierten Kristallisation oder zum automatisierten Screening.

- ~~27. Strukturen von Makromolekülen, die bei der Analyse von Kristallen gemäß Anspruch 17 ermittelt werden.~~

CLAIMS:

(as amended September 28, 2004)

1. A method for the crystallization of macromolecules in a three-phase system using a vessel containing a lower aqueous phase, a middle phase and an upper hydrophobic phase having a lower density than that of the lower aqueous phase, wherein:
  - an aqueous solution of the macromolecules is added to the middle phase to form a fourth phase, followed by incubation;
  - said aqueous solution of macromolecules forms a fourth phase which does not immediately mix with the lower phase;
  - said fourth phase does not mix completely with the lower phase until the crystallization begins in the fourth phase or at a phase boundary with the fourth phase;
  - there is essentially no diffusion of water from the vessel through the upper phase over the duration of the crystallization process;
  - said middle phase is selected to have a diffusion of water from the fourth phase into the lower phase.
2. The method according to claim 1, characterized in that said aqueous lower phase has been replaced by a hygroscopic solid phase.
3. The method according to claim 1, characterized in that said lower phase is a hygroscopic liquid phase.
4. The method according to at least one of claims 1 to 3, characterized in that said fourth phase migrates to the phase boundary between the lower and middle phases or to the phase boundary between the middle and upper phases after having been introduced into the vessel.

5. The method according to at least one of claims 1 to 4, characterized in that the vessel is designed in such a way that the fourth phase does not come into contact with the lower phase.
6. The method according to claim 5, characterized in that said fourth phase is located in an indentation.
7. The method according to at least one of claims 1 to 6, characterized in that said upper phase contains paraffin oil.
8. The method according to at least one of claims 1 to 7, characterized in that said middle phase contains hydroxy-terminated polydimethylsiloxane and/or phenylmethylsilicone oil.
9. The method according to at least one of claims 1 to 8, characterized in that said lower aqueous phase contains salts, buffer substances, polymers and/or organic solvents.
10. The method according to at least one of claims 1 to 9, characterized in that said solution of the macromolecule contains salts, buffer substances, polymers and/or organic solvents.
11. The method according to at least one of claims 1 to 10, characterized in that said macromolecules are proteins, DNA, RNA, complexes of macromolecules, protein complexes, protein/ligand complexes, DNA/ligand complexes, protein/RNA complexes, protein/DNA complexes, viruses or viral fragments.
12. The method according to at least one of claims 1 to 13, characterized in that the crystallization is analyzed and/or continuously monitored by optical measuring methods, especially microphotographs, light scattering methods or spectroscopic methods.

13. A device for the crystallization of macromolecules in which a multitude of sample vessels (6, 16) are arranged to form a sample support, wherein said sample support has a contiguous edge (2) which is higher than the openings of the sample vessels, in which at least one subsection (5, 15) separated from the remaining sample vessel by lateral walls (3, 13) exists in each sample vessel (6, 16), wherein the top portions of the lateral walls (3, 13) in the sample vessels are lower than the lateral walls of the sample vessel (4, 14).
14. The device according to claim 13, wherein the bottom (1) of the subsections (5) is at the same level as the bottom of the sample vessels (6).
15. The device according to claim 13 and/or 14, wherein the bottom of the sample support is optically homogeneous.
16. The device for the crystallization of macromolecules according to any of claims 13 to 15, characterized in that the bottom of the sample support is optically homogeneous and that the bottom (1) of the subsections (5) is at the same level as the bottom of the sample vessels (6).
17. A device for the crystallization of macromolecules in which a multitude of sample vessels (6) are arranged to form a sample support, in which at least two subsections (5) separated from the remaining sample vessel by lateral walls (3) exist in each sample vessel (6), wherein the top portions of the lateral walls (3) are lower than the lateral walls of the sample vessel (4), wherein the lateral wall or walls of at least one subsection has a different height.
18. The device according to claim 17, characterized in that the bottom of the sample support is optically homogeneous and that the bottom (1) of the subsections (5) is at the same level as the bottom of the sample vessels (6).
19. A three-phase system for the crystallization of macromolecules in a method according to claim 1, in which three liquid phases are on top of one another

in one vessel, wherein these phases are a lower aqueous phase, a middle phase and an upper hydrophobic phase having a lower density than that of the lower aqueous phase.

20. The three-phase system according to claim 19, wherein said lower phase has been replaced by a hygroscopic phase of solid and/or liquid nature.
21. Use of a method according to claims 1 to 12, the device according to any of claims 13 to 18 and/or a three-phase system according to claims 19 to 20 for automated crystallization or for automated screening.